



Pressemitteilung 7. Juli 2010

Stoppchild für Typ-1-Diabetes – Vorläuferpopulation von rettenden Immunzellen entdeckt

Immunologen am DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien der TU Dresden finden eine Vorläuferpopulation von Immunzellen, die Typ-1-Diabetes in die Schranken weisen könnte. Diese Immunzellen können die Zerstörung der Insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse durch das eigene Immunsystem unterdrücken. Diese Ergebnisse bieten neue Ansätze für Therapien von Typ-1-Diabetes.

Unser Immunsystem zerstört Krankheitserreger oder fehlerhaft gewordene körpereigene Zellen und schützt uns so vor Krankheiten wie Infektionen oder Krebs. Wendet sich unser Immunsystem allerdings gegen körpereigene gesunde Zellen, können Autoimmunerkrankungen, wie Typ-1-Diabetes, entstehen. Immunzellen, die solche zerstörerischen Zellen des Immunsystems hemmen können, sind regulatorische T-Zellen (Treg), die hierfür das Protein (Eiweißmolekül) Foxp3 benötigen. Bisher wurde angenommen, dass Treg-Zellen ausschließlich in einem bestimmten lymphatischen Organ, dem Thymus, entstehen. Der Thymus bildet sich jedoch während der Alterung des Organismus stetig zurück, so dass immer weniger neue Treg-Zellen gebildet werden können. Dr. Karsten Kretschmer und sein Team von Wissenschaftlern am DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien der TU Dresden (CRTD) haben nun eine Vorläuferpopulation von Treg-Zellen außerhalb des Thymus entdeckt, welche nach ihrer Reifung die Fähigkeit ausprägen, zerstörerische Zellen des Immunsystems zu hemmen. Die Wissenschaftler präsentieren diese überraschenden Ergebnisse in der aktuellen Ausgabe des Journal of Experimental Medicine (Schallenberg *et al.*).

Die Schlüsselrolle von Treg-Zellen bei der Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen wird dadurch veranschaulicht, dass Menschen mit einem genetisch bedingten Mangel an Treg-Zellen bereits im frühen Kindesalter eine Vielzahl äußerst schwerer Autoimmunerkrankungen entwickeln. Daher gilt eine Erhöhung der Anzahl von Treg-Zellen als vielversprechender neuer Ansatz zur Vorbeugung und Behandlung bisher unheilbarer Autoimmunerkrankungen. Hierfür ist jedoch ein genaues Verständnis der Entstehung von Treg-Zellen unerlässlich. „Die neu entdeckten Vorläuferzellen außerhalb des Thymus sind in hoher Anzahl in Lymphknoten zu finden und tragen maßgeblich zur Gesamtpopulation von Treg-Zellen im gesunden Organismus bei, und zwar unabhängig vom Alter“, so Kretschmer. Die Charakterisierung der Treg-Vorläuferzellen während der Studie ergab auch unerwartete

Einblicke in die Signalwege, welche die Bildung von Treg-Zellen steuern. Diese Erkenntnisse können helfen, in Zukunft die Bildung von reifen Treg-Zellen aus Vorläuferzellen zielgerichtet zu unterstützen und somit Autoimmunerkrankungen zu heilen.

Bereits in früheren Studien ist es Dr. Kretschmer bei Mäusen gelungen, herkömmliche T-Zellen außerhalb des Thymus in rettende Treg-Zellen umzuwandeln. Karsten Kretschmer: „Dies gelang durch zielgerichtete Lieferung von Modell-Antigenen an Dendritische Zellen – weitere Zellen des Immunsystems. Diese wiederum veranlassen herkömmliche T-Zellen dazu, Foxp3 zu bilden und sich dadurch in Treg-Zellen umzuwandeln“. Unklar blieb jedoch, ob dieser Trick zur Erhöhung der Anzahl von Treg-Zellen allgemein anwendbar ist oder aber auf das damals verwendete experimentelle Modellsystem beschränkt ist. Die aktuelle Studie konnte nun zeigen, dass die so künstlich hergestellten Treg-Zellen mit jenen Treg-Zellen übereinstimmen, die sich aus der neuen Vorläuferpopulation in unbehandelten Mäusen entwickeln.

Eine weitere soeben veröffentlichte Studie der Forschungsgruppe (Petzold, Riewald *et al.*) knüpft an diese Erkenntnisse an und untersuchte die Rolle von Treg-Zellen, die außerhalb des Thymus entstehen, bei der Vorbeugung von Typ-1 Diabetes. Typ-1-Diabetes, auch als jugendlicher Diabetes bezeichnet, entsteht, wenn das körpereigene Immunsystem die Insulin-produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse angreift und sie zerstört. Ohne den Botenstoff Insulin kann der Körper den Zucker aus dem Blut nicht mehr aufnehmen und in Energie umwandeln. Betazellen werden vor allem von herkömmlichen T-Zellen angegriffen, wobei Insulin selbst ein Hauptangriffspunkt ist. Die Ergebnisse der zweiten Studie deuten darauf hin, dass die Strategie der zielgerichteten Lieferung von Insulin an Dendritische Zellen dazu geeignet ist, konventionelle T-Zellen in Treg-Zellen umzuwandeln, die wiederum die Zerstörung der Betazellen unterdrücken.

In zukünftigen Studien möchte Dr. Kretschmer untersuchen, inwiefern diese ermutigenden Ergebnisse bei der Vorbeugung von Typ-1-Diabetes auf andere Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose und Rheumatoide Arthritis übertragen werden können.

Sonja Schallenberg, Pei-Yun Tsai, Julia Riewaldt, and Karsten Kretschmer "Identification of an immediate Foxp3⁻ precursor population to Foxp3⁺ regulatory T cells in peripheral lymphoid organs of nonmanipulated mice. *The Journal of Experimental Medicine*. Epub Jun 28 2010. PMID: 20584884.

Cathleen Petzold, Julia Riewaldt, Tina Koenig, Sonja Schallenberg, and Karsten Kretschmer "Dendritic cell-targeted pancreatic β cell antigen in NOD mice leads to conversion of self-reactive CD4⁺ T cells into regulatory T cells and immunotolerance". *The Review of Diabetes Studies*. 2010. 7:45-59.

Kontakt für Journalisten:

Katrin Boes, Pressesprecherin CRTD

Tel.: 0351 463 40347, E-Mail: katrin.boes@crt-dresden.de

Karsten Kretschmer, Forschungsgruppenleiter am CRTD

Tel.: 0351 458 6442, E-Mail: karsten.kretschmer@crt-dresden.de